

**СYP2C19 ГЕНИНИНГ ФАРМАКОТЕРАПИЯНИ КЕКСА ЁШДАГИ
БЕМОРЛАРДА ИНДИВИДУАЛЛАШТИРИШ ХУСУСИЯТЛАРИ****Адилова Икбол Гафуритдиновна**

*Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази
дотсенти, Кардиология ва геронтология интервенцион кардиология ва
аритмология курси билан, Тошкент ш., Ўзбекистон.*

*Клопидогрелга резистентлик хавфининг клиник ва фармакогенетик омиллари 12 ой давомида кузатилган 189 та кекса ёшдаги беморда таҳлил қилинди. Клопидогрелга резистентлик ривожланиш юрак ишемик касаллиги(ЮИК), метаболик синдромли (МС) ва СYP2C19 гени билан богликлиги курсатилди. Жумладан, loss-of-function (LOF) аллелларга эга (*2/*2, *2/*17, *3/*3) беморлар орасида резистентлик даражаси юкори эканлиги кайд этилди.*

Калит сузлар: *клопидогрелга резистентлик, метаболик синдром, генотиплар СYP2C19 ретсепторлари, ген полиморфизми.*

*Клинико-фармакогенетические факторы риска и влияние резистентности к клопидогрелю проанализированы у 189 пациентов пожилого возраста, наблюдавшихся в течение 12 месяцев. Показано, что развитие резистентности к клопидогрелю связано с ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом и геном СYP2C19. В частности, отмечался высокий уровень резистентности среди пациентов с аллелями loss-of-function (LOF) (*2/*2, *2/*17, *3/*3).*

Ключевые слова: *резистентность к клопидогрелю, метаболический синдром, генотипы, рецепторы СYP2C19, полиморфизм гена.*

*Clinical and pharmacogenetic risk factors, as well as the influence of clopidogrel resistance, were analyzed in 189 elderly patients observed for 12 months. It has been shown that the development of clopidogrel resistance is associated with coronary heart disease, metabolic syndrome, and the CYP2C19 gene. In particular, a high level of resistance was noted among patients with loss-of-function (LOF) alleles (*2/*2, *2/*17, *3/*3).*

Keywords: *resistance to clopidogrel, metabolic syndrome, genotypes, CYP2C19 receptor, gene polymorphism.*

Долзарблиги. *Кўп йиллар давомида клиник амалиётда дори реакциясининг индивидуал ўзгарувчанлиги кузатилган [6]. Препаратнинг жойлашишини, метаболизмини, ташилинишини ёки мақсадларини кодлайдиган генларга таъсир қилувчи полиморфизмлар инсоннинг битта терапияга жавобини ўзгартириши ва шу билан унинг самарадорлиги ва хавфсизлигини тушунтириши мумкин [6]. Гени танлаш ёки скрининг учун генотиплаш, масалан, гермине ёки соматик вариантлар (полиморфизмлар, мутациялар), генетик этиологияга эга функционал камчиликлар, ген экспрессиясидаги фарқлар, хромосома аномалиялари, даволашни танлаш учун ишлатиладиган танланган оқсиллар қўлланилади ва кўпинча генларга асосланади [6].*

Антитромботик дориларга жавоб беришдаги катта индивидуал ва интериндивидуал гетерогенлик юрак-қон томир касалликларини ривожланиш хавфидан кўра мураккаб боғлиқлиги сабабли, препаратларнинг фармакогенетикасини ўрганиш муҳим ҳисобланади [2,4]. Ҳар қандай бошқага таъсир қилувчи ва ўзгарувчан нуклеотид полиморфизми (SNP) ролини ўрганиш зарур [2].

Дарҳақиқат, бир нечта антитромботик препаратларнинг фармакодинамикаси ва фармакокинетикасидаги индивидуал ўзгарувчанлик, уларнинг метаболизми ва мақсадга боғлиқ ҳолда варфарин (VKORC1 ва CYP2C9) ва клопидогрел (CYP2C19) каби дори воситаларининг ажралиб туришини ва бўлажак тадқиқотларга сабаб бўлишини кўрсатади [2,4,6].

Клопидогрел ADP P2Y₁₂ рецепторларини қайтариб бўлмайдиган тарзда ингибиция қилувчи фармакологик фаол метаболитни ҳосил қилиш учун бир нечта CYP ферментлари томонидан жигарда биотрансформацияга учрайдиган тиенопиридин гуруҳига мансуб олдинги дори воситасидир [2,8]. Клопидогрелнинг фаол метаболитига айланиши учун жигарда оралиқ метаболит (2-оксоклопидогрел), сўнгра фаол метаболит (клопидогрел тиол Н4) ҳосил бўлиши учун икки босқичли оксидланиш жараёни керак бўлади [2,8].

Препаратнинг кўп қисми (85%) карбоксилэстераза 1 (CES1) томонидан фаол бўлмаган карбоксил кислотаси ҳосиласигача гидролизланади, сўрилиш дозанинг атиги 15% фаол метаболит ҳосил бўлиши учун қолади, бу асосан CYP2C19 томонидан амалга оширилади [2,3,8].

CYP2C19 гени жуда полиморфик бўлиб, 2019 йил сентябригача маълум бўлган 37 та вариант аллелига эга [3]. Клопидогрел фармакогенетикасида энг кўп ўрганилган аллеллар CYP2C19*2 (C681G>A, rs4244285), 3 (c.636G>A, rs4986893) ва CYP2C1917 (C-806C>T, rs12248560) ҳисобланади [2,3,8].

CYP2C191 нормал функцияли (ёвойи турдаги) аллель, CYP2C192 ва CYP2C193 функцияни йўқотувчи (LOF) аллеллар, CYP2C1917 эса функцияни оширувчи аллельдир [2,3]. CYP2C19 даги полиморфизмлар LOF ва функцияни оширувчи аллелларни ўз ичига олади, улар CYP2C19 фаоллигининг тўртта фенотипини ҳосил қилади: 1. ультратез метаболизаторлар (масалан, *1/*17 ёки *17/*17), 2. кенг метаболизаторлар (EM, *1/*1), 3. оралиқ метаболизаторлар (IM, масалан, *1/*2 ёки *1/*3), 4. камбағал метаболизаторлар (PM, масалан, *2/*2 ёки *3/*3) [2,3,6,8].

CYP2C19 аллелларининг тарқалиши этник гуруҳлар орасида сезиларли даражада фарқ қилади. Оқ ва қора популяцияларда тахминан 30% аҳоли камида битта LOF аллелига эга бўлиб, IM ёки PM сифатида таснифланади [2,3]. Бироқ, IM ва PM фенотипларининг тарқалиши Осиё популяцияларида анча юқори бўлиб, айрим маълумотларга кўра 60% гача LOF аллеллар кузатилади [2,3]. Шунингдек, ультратез метаболизаторлар (UM)нинг тарқалиши оқ ва қора танли популяцияларда Осиё популяцияларига нисбатан юқорироқ бўлиб, мос равишда тахминан 30% ва 4% ни ташкил этади [3,6,8].

Текширув объекти ва усуллари. Тадқиқотга 189 нафар кекса ёшли бемор жалб этилган. Барча текширувлар Тошкент шаҳрининг “Эзгу ният” кўп тармоқли марказида олиб борилди. Беморларда метаболик синдром (МС) мавжудлиги ёки мавжудсизлигига (МСсиз) кура 2 гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ - 125 нафардан иборат МС мавжуд бўлган беморлар (асосий гуруҳ), 2 гуруҳ - 64 нафари эса МСсиз холатлар кайд этилган беморлар (назорат гуруҳи). Барча беморлар 60 ёш ва ундан катта

ёшдаги (60–74 ёшли беморлар учун ўртача ёш: $67 \pm 4,0$ ёшни ташкил этди) шахслар бўлиб, жинси, ирсий омиллар, турмуш тарзи, кўшимча касалликлар ва дори қабул қилиш ҳолати ҳисобга олинган. Тадқиқот синовдан олдинги ахборотли розилик асосида амалга оширилди. Барча беморларда семизлик, гипертензия, гипергликемия ва гиперлипидемия каби метаболик синдром компонентлари ўрганилди. Гуруҳларда шикоятлар баҳоланди, объектив кўрсаткичлардан тана вазни индекси (ТВИ), юрак шовкинлари, ўпкада хириллашлари таҳлил қилинди. Генетик таҳлил (СҮР2С19) - полимераз занжир реакцияси (ПЦР) усулида СҮР2С19 *1, *2, *3 ва *17 аллеллари молекуляр-биологиявий лабораторияда муайянланган. ДНК веноз қондан олинди. Биологик материалдан ДНК ажратиб олиш учун тавсия этилган тўпламлар: ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА ва ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА (ишлаб чиқарувчи: ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). ПЦР – Полимераз занжир реакцияси бўлиб, натижалар реал вақт режимида аниқланади, эриш эгри чизиқлари таҳлил қилинган ва сифат таҳлили ўтказилган. Реагентлар тўпламининг ишлаш принципи ДНКни ПЦР усулида кўпайтириш (амплификация қилиш)га асосланган. Амплификация жараёни ДНКнинг ҳароратли денатурацияси, ДНКнинг маълум қисмига комплементар праймерларнинг бирикиши ва Тақ-полимераза ёрдамида бу праймерлардан полинуклеотид занжирларининг тўлдирилишидан иборат бўлган бир неча такрорланувчи цикллардан ташкил топган. Амплификация аралашмасига аниқланаётган генетик полиморфизмнинг ҳар бир варианты учун Fam ва Hex флуоресцент белгиларига эга сигнал зондлари киритилган. ПЦР тугагач, ампликонлар ва сигнал зондларидан ҳосил бўлган дуплексларни ҳароратли эритиш босқичи ўтказилади. Бунда флуоресценция даражаси ўзгаради ва қурилманинг дастурий таъминоти бу ўзгаришни график кўринишида қайд этади ҳамда тақдим этади. Агар сигнал зонди ДНК нишонига қисман комплементар бўлса, бундай дуплекснинг эриш ҳарорати зонднинг тўлиқ комплементарлиги ҳолатидаги дуплекс эриш ҳароратидан паст бўлади. Таҳлил натижалари сигнал зондларининг эриш ҳароратига асосланиб талқин қилинади.

Ҳар бир генетик полиморфизмга хос бўлган амплификация аралашмаларига инсон геномик ДНКсининг бир қисмини кўпайтириш тизими - ички назорат киритилган. Бу тизим амплификация пробиркасидаги ДНК миқдорини назорат қилиш ва генотиплаш хатоларини истисно этиш имконини беради.

Ишончли интерваллар ҳар бир кўрсаткич бўйича 95% ишончли интерваллар ҳисобланди. Беморларни ёш мезонлари бўйича тадқиқотга киритиш ЖССТнинг 2016 йилги ёш таснифи асосида амалга оширилди. Истисно мезонлари қуйидагилар бўлди: ўрта ёш беморлар, ўткир миокардит, ўткир миокард инфаркти (касаллик бошлангандан кейин 30 кун ичида); беқарор стенокардиялар, ўткир цереброваскуляр етишмовчилик (6 ой ичида); ўткир буйрак етишмовчилиги, ўткир жигар етишмовчилиги ва жиддий эндокрин касалликлар.

Натижа: Умумий резистентлик даражаси: 1-гуруҳда МС 23 беморда (41%) резистентлик қайд этилди, 2-гуруҳда МСсиз 3 беморда (15.8%) резистентлик ($p < 0.05$). Жадвалдаги маълумотлар шундан далолат берадики, LOF аллелларга (хусусан *2/*2, *2/*17, *3/*3) эга беморларда резистентлик даражаси анча юқори. Гомозигота LOF (*2/*2, *3/*3) ҳолатида клопидогрел деярли фаоллашмайди ва антиагрегант таъсир йўқолади. ЮИК ва МС бўлган гуруҳда LOF аллеллар (гомозигот ва гетерозигот) анча кўпроқ учраган ва бу резистентлик даражасига бевосита таъсир қилган. Масалан: *2/*2 — 6 нафар (10.7%) бемор, резистентлик 83%, *2/*17 — 3 нафар бемор, резистентлик 67%, *3/*3 — 1 бемор, 100% резистентлик. Аксинча, gain-of-function (GOF) аллеллар (*17/*17, *1/*17) бўлган

беморларда резистентлик йўқ ёки жуда паст. Бу клопидогрелнинг метаболизм даражаси юқори эканини кўрсатади.

1. Жадвал

Генотип	Изоҳ (Зиготалик ҳолати)	МС (n=56)	Резистент (%)	МСсиз (n=19)	Резистент (%)
*1/*1	Гомозигота (normal function)	20 (35.7%)	10%	9 (47.4%)	0%
*1/*2	Гетерозигота (LOF + normal)	18 (32.1%)	44%	6 (31.6%)	17%
*2/*2	Гомозигота (loss-of-function)	6 (10.7%)	83%	1 (5.3%)	100%
*1/*17	Гетерозигота (normal + GOF)	5 (8.9%)	20%	2 (10.5%)	0%
*2/*17	Гетерозигота (LOF + GOF)	3 (5.4%)	67%	1 (5.3%)	100%
*3/*3	Гомозигота (loss-of-function)	1 (1.8%)	100%	0	—
*17/*17	Гомозигота (gain-of-function)	3 (5.4%)	0%	0	—

Демак, клопидогрел резистентлиги — клиник жиҳатдан муҳим муаммо бўлиб, унинг пайдо бўлишида генетик омиллар ва метаболик ҳолатлар катта аҳамият касб этади. Аниқланганидек, *2/*2 ва *2/*17 генотиплари клопидогрел самарасини жиддий пасайтиради. Юрак ишемик касллиги (ЮИК) ва МС бўлган беморларда бу генотиплар кўпроқ учрайди ва функционал таъсири катта.

Кўрсаткичлар ўртасида ишончли оралиқ (доверительнқй интервал) тахлили ўтказилди, унга кўра гомозигот *1/*1 генотипига эга ЮИК ва МС гуруҳидаги беморларда клопидогрелга резистентлик 10% ни ташкил этди ва ушбу кўрсаткич учун 95% ишонч интервали 1.2% дан 30.4% гача деб баҳоланди. Шу генотипга эга фақат ЮИК гуруҳида резистентлик ҳолати кузатилмаган бўлиб, ишонч интервали 0% дан 33.6% гача бўлди. Гетерозигот *1/*2 генотипида ЮИК ва МС гуруҳида резистентлик даражаси 44% бўлиб, 95% ишонч интервали 24.4% – 65.1% оралиғида қайд этилди, фақат ЮИК гуруҳида эса 17% резистентлик (ишонч интервали: 0.4% – 64.1%) кузатилди.

Клопидогрел резистентлиги юқори бўлган гомозигот *2/*2 генотипида ЮИК ва МС гуруҳида 83% ҳолат аниқланди, бу кўрсаткич учун ишонч интервали 35.9% дан 99.6% гача бўлиб, юқори хавфни кўрсатади. Фақат ЮИК гуруҳида бу генотип фақат 1 беморда учраб, унда 100% резистентлик қайд этилди (ишонч

интервали: 2.5% – 100%). *1/*17 генотипли ЮИК ва МС беморларининг 20% да резистентлик кузатилган (95% ИИ: 0.5% – 71.6%), фақат ЮИК гуруҳида эса бундай ҳолат аниқланмаган, ишончлилик интервали 0% – 84.2% ни ташкил этди. *2/*17 гетерозиготаларида ЮИК ва МС гуруҳида 67% резистентлик (95% ИИ: 9.4% – 99.2%), фақат ЮИК гуруҳида эса 100% резистентлик (95% ИИ: 2.5% – 100%) аниқланди.

Кам учрайдиган *3/*3 гомозиготалари фақат кекса ёшдаги ЮИК ва МС гуруҳида қайд этилган бўлиб, бунда ҳам 100% резистентлик кузатилди ва ишонч интервали 2.5% – 100% оралиғида баҳоланди. *17/*17 генотипли беморлар орасида ЮИК ва МС гуруҳида резистентлик ҳолати учрамади. Ишончлилик интервали эса 0% – 56.2% ни ташкил этди. Фақат ЮИК гуруҳида бу генотип қайд этилмади.

2.Жадвал

Клопидогрел резистентлиги бўйича хавф гуруҳлари

Хавф гуруҳи	СҮР2С19 генотип	МС компонентлари сони	FMD (%)	Агрегация (%)	Клиник асоратлар	ЭХОКГ ўзгаришлари
Юқори хавф	*2/*2, *2/*17, *3/*3	4 ёки кўпроқ	<6%	>50%	Қайта реваскуляризация, инфаркт, ўлим	ЧҚОФ <50%, диастолик дисфункция
Ўртача хавф	*1/*2, *2/*17	3 та	6–10%	40–50%	ЮЗЛП ↓, ПЗЛП ↑, гипертензия	Қисман ўзгаришлар
Паст хавф	*1/*1, *1/*17, *17/*17	2 ёки камроқ	>10%	<40%	Асоратлар йўқ, реваскуляризация қилинмаган	Нормал ёки минимал

Умуман олганда, *2/*2, *2/*17 ва *3/*3 генотиплари билан боғлиқ зиготалик ҳолатларида резистентлик даражаси юқори бўлган, бу эса СҮР2С19 ферментининг пасайган ёки йўқолган функциясига боғлиқ ҳолда клопидогрел метаболизмининг етарли даражада амалга ошмаслиги билан изоҳланади. Шунингдек, *1/*2 ва *1/*17 гетерозиготаларида ҳам маълум даражада резистентлик аниқланган. Бу натижалар СҮР2С19 генотипларини ҳисобга олган ҳолда клопидогрел терапиясини индивидуаллаштириш зарурлигини кўрсатади. 56 нафар кекса ёшдаги реваскуляризация қилинган беморлар орасида: Эркакларда клопидогрел резистентлиги 51.4% ни ташкил этди (18/35). Аёлларда эса 52.4% (11/21). Ушбу натижалар жинслар ўртасида клопидогрел резистентлиги даражасида сезиларли фарқ йўқлигини кўрсатади. Бу, эҳтимол, резистентлик ривожланишига жинс омилидан кўра метаболик ва генетик омиллар каттароқ таъсир кўрсатишини англатади.

56 нафар реваскуляризация қилинган беморлар орасида эркакларда клопидогрел резистентлиги 51.4% ни ташкил этди (18/35) аёлларда эса 52.4% (11/21). Ушбу натижалар жинслар ўртасида кекса ёшдаги беморларда клопидогрел резистентлиги даражасида сезиларли фарқ йўқлигини кўрсатади. Бу, эҳтимол, резистентлик ривожланишига жинс омилидан кўра метаболик ва

генетик омиллар каттароқ таъсир кўрсатишини англатади.

Юқорида олинган натижаларга асосланган ҳолда беморларда клопидогрел резистентлиги бўйича хавф гуруҳлари (2.Жадвал) кўрсатилган. Яъни юқори хавфда - клопидогрел яхши ишламайди, инфаркт ва рестеноз хавфи юқори, бундай ҳолатларда альтернатив антитромботик стратегиялар муҳокама қилишниши керак. Ўртача хавфда - клопидогрел ўртача ишлайди, FMD ва агрегация ўртача, клиник асоратлар эҳтимоли ўртача. Бундай ҳолатларда терапияни индивидуаллаштириш мантикли бўлади. Паст хавфда – клопидогрел яхши ишлайди, асоратлар кам учрайди, клопидогрел билан даволанишни давом этиш, агар бошқа кўрсатма бўлмаса.

Шуларга асосланиб, клопидогрелга резистентлик ҳавфини эрта баҳолаш учун визуал алгоритм ишлаб чиқилди. Алгоритмгатаяниб, .из кекса ёшдаги беморларда юрак кон-томир хавфи асоратларини эрта олдини олишимиз мумкин.

ХУЛОСА: Кекса беморларда клопидогрел резистентлиги юрак ишемик касаллиги ва метаболик синдроми гуруҳида фақат юрак ишемик касаллиги гуруҳига нисбатан аниқ юқори эканлиги қайд этилди. Жумладан, LOF аллелларга эга (*2/*2, *2/*17, *3/*3) беморлар орасида резистентлик даражаси юрак ишемик касаллиги ва метаболик синдроми гуруҳида 41% (23/56) ни ташкил этди, фақат юрак ишемик касаллиги гуруҳида эса бу кўрсаткич 15.8% (3/19) га тенг бўлди ($p < 0.05$). Шу сабабли, юрак ишемик касаллиги бўлган кекса беморларда клопидогрел самарадорлигини эрта баҳолаш муҳим ҳисобланади.

Клопидогрелга резистентлик ҳавфини эрта баҳолаш учун визуал



Адабиётлар:

1. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М., Рожков А.В., Кондрашов А.В. Влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов-славян с язвенной болезнью: метаанализ. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;135(11):11-16.
2. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2015г. № 10 (126). 92–98.
3. Очилов А.К., Мусаева Д.М. Особенности гена CYP2C19 для индивидуализации фармакотерапии. Новый день в медицине. 2020;1(29):65-68.
4. Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012г. №6..71–77.
5. Перфилова К.М., Бутина Т.Ю., Неумоина Н.В., Шутова И.В., и др. Полиморфизм гена CYP2C19 при впервые выявленной и персистирующей хеликобактерной инфекции. В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Москва, 2023. 173-174.
6. Прикладная фармакогенетика: Монография. Под ред. Д.А. Сычева. М. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2021.
7. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(6):1417-1423.
8. Sibbing D, Gebhard D, Koch W, Braun S, Stegherr J, Morath T, et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. J Thromb Haemost. 2010;8(8):1685-1693.
9. Gawrońska-Szklarz B, Adamiak-Giera U, Wyska E, Kurzawski M, Gornik W, Kaldonska M, et al. CYP2C19 polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(9):1267-1274.
10. Qiao H.L., Hu Y.R., et al. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(2):107-112.
11. Bernal C.J., Aka I, Carroll R.J., Coco J.R. et al. CYP2C19 Phenotype and Risk of Proton Pump Inhibitor-Associated Infections. Pediatrics. 2019;144(6):e20190857.
12. Ormeci A., Emrence Z., Baran B., Soyer O.M. et al. Can Helicobacter pylori be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(9):1795-1797. PMID: 27212172
13. Franciosi J.P., Mougey E.B., Williams A., Gomez-Suarez R.A. et al. Association Between CYP2C19*17 Alleles and pH Probe Testing Outcomes in Children With Symptomatic Gastroesophageal Reflux. J Clin Pharmacol. 2018;58(1):89-96.
14. Franciosi JP, Mougey EB, Williams A, Gomez Suarez RA, Thomas C, Creech CL, et al. Association between CYP2C19 extensive metabolizer phenotype and childhood anti-reflux surgery following failed proton pump inhibitor medication treatment. Eur J Pediatr. 2018;177(1):69-77.